

Artículos originales

Trasplante cardiopulmonar: experiencia de 8 años en nuestro centro

Emilio Monguió Santín¹, Evaristo Castedo¹,
Javier Segovia², Andrés Varela¹,
Santiago Serrano-Fiz¹, Pablo Gámez¹,
Carlos G. Montero¹, Raúl Burgos¹,
Mar Córdoba¹, Gabriel Téllez¹,
Luis Alonso-Pulpón², Juan Ugarte¹

Servicios de Cirugía Cardiovascular y Torácica¹ y Cardiología²
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid

Introducción. El trasplante cardiopulmonar es un tratamiento quirúrgico reservado a pacientes candidatos a trasplante cardíaco o pulmonar que tienen de forma concomitante una grave enfermedad pulmonar o cardíaca, respectivamente.

Material y métodos. Se han analizado retrospectivamente los trasplantes cardiopulmonares realizados en nuestro centro desde el inicio del programa.

Resultados. Se realizaron en total 19 trasplantes cardiopulmonares desde 1998-2006, tres de ellos de carácter urgente. La edad media de los pacientes fue de 33 años. La enfermedad que indicó el trasplante fue hipertensión pulmonar primaria en cinco casos (26%), síndrome de Eisenmenger en cuatro (21%), síndrome tóxico en tres (16%), cardiopatía congénita compleja con hipertensión pulmonar en tres, fibrosis quística más miocardiopatía dilatada en dos (11%), así como un caso de miocardiopatía restrictiva con hipertensión pulmonar grave (5%) y otro de cardiopatía isquémica más fibrosis pulmonar. La mortalidad hospitalaria fue del 52%, debido a fallo multiorgánico, sepsis de origen pulmonar y *shock* hemorrágico postoperatorio. Tras la fase hospitalaria hubo dos muertes en el seguimiento. La probabilidad de supervivencia al año y a los 5 años fue del 45 y el 27%, respectivamente. Hasta la fecha continúan vivos siete pacientes (37%), todos ellos en buena situación funcional.

Conclusiones. En nuestra limitada experiencia el trasplante cardiopulmonar es un procedimiento complejo con una indudable mortalidad precoz. La supervivencia a corto y medio plazo es buena,

Heart-lung transplantation: our 8-year experience

Introduction. Heart-lung transplantation is a surgical treatment destined to patients eligible for heart or lung transplantation that have a severe concomitant pulmonary or cardiac disease respectively.

Methods. We report our experience with heart-lung transplantation since the beginning of our program in 1998.

Results. Nineteen heart-lung transplantations were performed from 1998-2006. In three cases the patient needed an urgent transplant. Mean age of the candidates was 33 years. The clinical indication was primary pulmonary hypertension in five cases (26%); Eisenmenger syndrome in four (21%); toxic syndrome due to poisoned cooking oil in three cases (16%); complex congenital heart disease with pulmonary hypertension in three; cystic fibrosis plus dilated cardiomyopathy in two (11%); one case of restrictive cardiomyopathy with severe pulmonary hypertension (5%), and one case of ischemic heart disease plus pulmonary fibrosis. In-hospital mortality was 52%, due to sepsis, multiorgan failure, or hemorrhagic shock. Among patients who were discharged there were two deaths during follow-up. One-year survival and five-year survival were 45 and 27%, respectively. To date, seven patients stay alive (37%), all of them with good functional status.

Conclusions. In our limited experience, heart-lung transplantation is a complex technique with a high early mortality. Nevertheless short-term

Correspondencia:
Emilio Monguió Santín
Servicio de Cirugía Cardiovascular y Torácica
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro
San Martín de Porres, 4
28035 Madrid
E-mail: emiliomonguió@yahoo.es

Recibido 10 junio 2006
Aceptado 3 febrero 2007

y los pacientes que superan la fase hospitalaria experimentan una franca mejoría funcional.

Palabras clave: Trasplante cardíaco. Trasplante pulmonar. Hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiopulmonar (TXCP) es un tratamiento quirúrgico destinado a pacientes con enfermedades cardíacas o pulmonares en fase terminal en las que, además, existe una afectación pulmonar o cardíaca grave, respectivamente, bien de forma primaria o bien debido al proceso fisiopatológico que la enfermedad inicial produce¹. El TXCP apareció en 1982 como tratamiento de enfermedades fundamentalmente pulmonares como la fibrosis quística^{2,3}. Aunque desde ese tiempo el desarrollo en las técnicas de trasplante uni y bipulmonar así como la actual carencia de donantes han limitado su campo de aplicación, existe todavía un porcentaje de pacientes jóvenes cuya única opción terapéutica es el TXCP.

Las cardiopatías congénitas, la hipertensión pulmonar primaria y la fibrosis quística son las enfermedades en las que más frecuentemente se ha indicado el TXCP³. Dentro del ámbito de las cardiopatías congénitas el TXCP se ha empleado en enfermedades con cortocircuito izquierda-derecha en situación de Eisenmenger (comunicación interauricular e interventricular...), así como en cardiopatías congénitas complejas con hipertensión pulmonar grave (*truncus*, ventrículo único...). Aunque los beneficios en supervivencia a largo plazo del TXCP en el síndrome de Eisenmenger no están demasiado claros⁴, la mejoría funcional y la calidad de vida con el TXCP en estos pacientes sí está claramente demostrada⁵. En el caso de la hipertensión pulmonar primaria la escasez de donantes ha favorecido de algún modo la realización de trasplantes uni y bipulmonares frente al TXCP, aunque hay estudios comparativos de estas técnicas con resultados contrapuestos en términos de supervivencia⁶. En cuanto a la fibrosis quística el TXCP ha demostrado resultados similares al trasplante bipulmonar aunque, debido a la escasez de donantes, se prefiere reservar el primero para pacientes en peor situación funcional y con enfermedad cardiovascular concomitante⁷.

Sólo dos centros realizan TXCP en España: el Hospital Universitario La Fe en Valencia, cuyos resultados en 18 TXCP desde 1990-2002 han sido recientemente publicados⁸, y nuestro grupo en la Clínica Puerta de Hierro en Madrid. El objetivo de este trabajo es analizar los resultados obtenidos en nuestro programa de TXCP desde su inicio en 1998 hasta la fecha.

and mid-term survival is good and functional status of surviving recipients is optimal.

Keywords: Heart transplantation. Lung transplantation. Pulmonary hypertension.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre marzo de 1998 y mayo de 2006 se han realizado un total de 19 trasplantes cardiopulmonares en nuestro centro. El TXCP se realizó con criterio urgente debido a la situación crítica del receptor en tres casos (15,8%), considerándose urgente aquel paciente en lista de trasplante cardiopulmonar con criterios para trasplante urgente pulmonar o cardíaco (necesidad de ventilación mecánica, necesidad continuada de fármacos inotrópicos y/o balón de contrapulsación, etc.). De 19 receptores de bloque corazón-pulmón 12 eran varones (63,2%) y 7 mujeres. La edad media de estos pacientes fue 33 años, con rango mínimo y máximo de 16 y 55 años. Todos los pacientes se encontraban en clase funcional III o IV de la NYHA en el momento del trasplante.

Las enfermedades que motivaron la indicación del TXCP se detallan en la figura 1. En nuestra serie la indicación más frecuente fue hipertensión pulmonar primaria (26% de los casos). En segundo lugar fue síndrome de Eisenmenger debido a cardiopatía congénita con cortocircuito izquierda-derecha (21%); en concreto, dos casos de comunicación interauricular, uno de comunicación interventricular y otro de *ductus* arterioso persistente. La tercera situación que indicó el TXCP puede considerarse en dos: síndrome tóxico por el consumo de aceite de colza (16%) y cardiopatía congénita compleja con hipertensión pulmonar grave (16%), dos casos de ventrículo único con transposición de grandes vasos, y un caso de

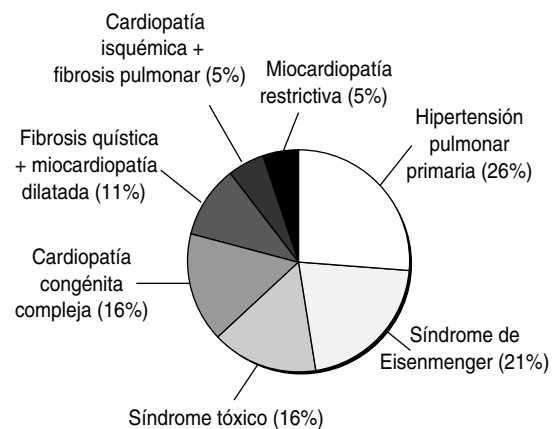


Figura 1. Indicaciones para el TXCP en nuestros 19 casos.

TABLA I. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MÉDICO

| | |
|-----------------|---|
| Preoperatorio | <ul style="list-style-type: none"> – Amoxicilina-clavulánico 2 g ev. – Plasma fresco si anticoagulación |
| Intraoperatorio | <ul style="list-style-type: none"> – Metilprednisolona 500 mg ev. en <i>bolus</i> al reperfundir injerto |
| Postoperatorio | <ul style="list-style-type: none"> – OKT-3 2,5 mg/24 h ev. durante 7 d – Metilprednisolona 125 mg/8 h ev. el primer día, posteriormente en pauta descendente desde 0,8 mg/kg/d hasta 0,1 mg/kg/d a los 6 meses de forma indefinida – Micofenolato mofetil 1,5 g/12 h v.o. cuando el paciente tolere o por sonda nasogástrica – Ciclosporina v.o. cuando el paciente tolere para niveles de 300-350 ng/ml los primeros 3 meses y luego 200-250 ng/ml – Profilaxis antiinfecciosa: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis antibacteriana con amoxicilina-clavulánico 2 g/8 h ev. y luego en función de cultivos de bronquios de donante y receptor • Profilaxis antiviral con ganciclovir ev. y luego v.o. • Profilaxis antifúngica con anfotericina B liposómica nebulizada • Profilaxis anti-<i>Pneumocystis</i> con cotrimoxazol oral |

truncus arterioso. En dos casos se realizó TXCP a pacientes con fibrosis quística más miocardiopatía dilatada (11%). Hubo un caso de cardiopatía isquémica más fibrosis pulmonar idiopática (5%), y otro caso de miocardiopatía restrictiva con hipertensión pulmonar grave (5%).

Como método de preservación en la extracción se utilizaron 1.000 cc de solución Celsior (Sangstat, Lyon, Francia) para el corazón, y 30-40 ml/kg de Perfadex (Vitrolife, Kungsbacka, Suecia) por vía anterógrada y 10-20 ml/kg por vía retrógrada para la preservación pulmonar. La técnica quirúrgica en el receptor se realizó mediante esternotomía media, y la anastomosis de la vía aérea fue traqueotraqueal en los tres primeros pacientes del programa. En los 16 pacientes restantes se realizó una toracotomía anterolateral bilateral por cuarto espacio intercostal con esternotomía media transversal (abordaje tipo *clamshell*). En estos 16 pacientes la anastomosis de la vía aérea se realizó bronquio principal a bronquio principal directamente, y no se utilizó ningún colgajo o injerto de pleura u otro tejido adyacente. Por protocolo todos los pacientes recibieron 2 MU de aprotinina en el cebado de la bomba de circulación extracorpórea, así como 2 MU en *bolus* y una perfusión de 500.000 U/h de aprotinina durante todo el tiempo de la cirugía. Un esquema del protocolo de antibioterapia e inmunosupresión aplicado en nuestra institución se resume en la tabla I.

Se revisaron las historias clínicas y se contactó telefónicamente con los supervivientes. El seguimiento fue completo en todos los pacientes. Se definió mortalidad hospitalaria como aquella que sucedió desde el día en que se llevó a cabo el TXCP hasta el día del alta hospi-

talaria del paciente. El análisis estadístico descriptivo así como el análisis de la supervivencia, realizado por el método de Kaplan-Meier, se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS 13.0.

RESULTADOS

La media del tiempo de isquemia del bloque corazón-pulmón fue de 273 min (rango 190-400), y la media del tiempo de circulación extracorpórea de 235 min (rango 138-380).

Se registró un caso (5%) de mortalidad intraoperatoria debida a fallo primario del injerto cardíaco. La mortalidad hospitalaria, incluyendo este caso, fue de 10 pacientes, lo que supone un 52,6% del total. Las causas de la mortalidad hospitalaria fueron *shock* séptico en tres casos (30%), con un origen pulmonar en dos de ellos; hemorragia postoperatoria en otros tres pacientes; y fallo multiorgánico en otros tres.

Hubo dos fallecimientos durante el seguimiento. Una paciente falleció a los 56 meses del TXCP debido a bronquiolititis obliterante grave del injerto pulmonar. Otro paciente falleció a los 30 meses del TXCP a causa de un linfoma no Hodgkin de alto grado, encontrándose en clase funcional II antes de dicho proceso hematológico.

El seguimiento medio fue de 20 meses. De los 19 pacientes trasplantados siete continúan vivos en la actualidad, todos ellos en clase funcional I-II, con una supervivencia media de 41 meses entre ellos. El análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier se ilustra en la figura 2. La probabilidad de supervivencia de nuestra serie al año de seguimiento fue del 45%, así como del 27% a los 5 años. Sólo ha habido un caso de rechazo del injerto cardíaco en relación con el abandono voluntario de la medicación que pudo ser revertido con intensificación del tratamiento inmunosupresor. Otro paciente requirió reingreso por caída de flujos en las pruebas funcionales respiratorias sin empeoramiento funcional, detectándose bronquiolititis obliterante del injerto en dicho ingreso. En la tabla II se resume el curso evolutivo de los 19 pacientes a los que hemos realizado TXCP.

En cuanto a otros aspectos de la morbilidad, los tres pacientes fallecidos tuvieron cultivos respiratorios positivos para *Aspergillus*, así como infiltrados radiológicos, aislándose también bacilos gramnegativos en dos de ellos. Asimismo, de los 19 TXCP realizados casi un 80% presentaron elevación de creatinina por encima de la normalidad, y cinco pacientes (26,3%) precisaron hemofiltración venovenosa por insuficiencia renal aguda por espacio de entre 2-8 días.

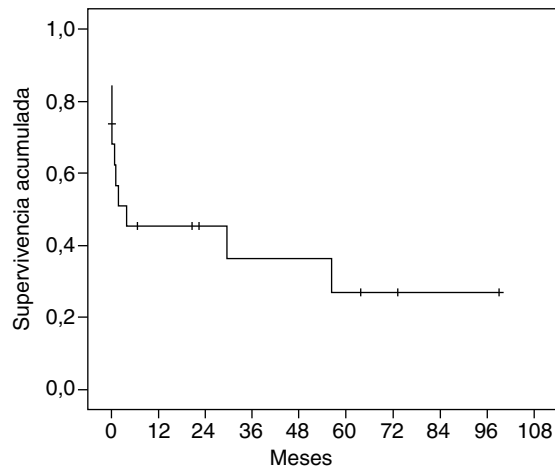


Figura 2. Curva de supervivencia del TXCP en nuestra institución.

En la fase hospitalaria hubo cinco casos de necesidad de reintervención por sangrado (26,3%), tres de ellos en los primeros 2 años del programa. De los tres pacientes en los que el TXCP se realizó mediante esternotomía media con anastomosis traqueotraqueal, dos de ellos requirieron reintervención por sangrado y uno de ellos falleció por hemorragia postoperatoria intratable. Otro paciente falleció por un sangrado intratorácico masivo diferido, debido posiblemente a la extensión a las suturas vasculares de una infección pulmonar concomitante, aunque la autopsia fue denegada.

En cuanto a los parámetros de estancia hospitalaria, el tiempo medio de estancia en UCI entre los pacientes que fueron dados de alta de UCI fue de 13 días (rango 5-44 días), y el tiempo medio de estancia hospitalaria entre aquellos pacientes que fueron dados de alta fue de 45 días (rango 28-114 días).

DISCUSIÓN

El talón de Aquiles del TXCP en nuestra serie se encuentra a nivel de la mortalidad hospitalaria, que ha sido del 52%. Éste es quizá el dato negativo más llamativo de nuestro trabajo. Sin duda, está relacionado el hecho de que haya habido un 26% de reintervenciones por sangrado y de que el 30% de la mortalidad hospitalaria se deba a complicaciones hemorrágicas. Estas cifras son coincidentes con la otra serie nacional⁸ aunque peores que el registro internacional³, y revelan la dificultad y relevancia de la hemostasia en los pacientes sometidos a TXCP. Se trata de pacientes terminales que precisan tiempos prolongados de circulación extracorpórea, en hipotermia, y que llegan al TXCP en una situación límite de funcionamiento de órganos vitales, con fallo renal y hepático incipiente o establecido. Nuestra opinión es que un manejo todavía más exhaustivo y en previsión de estas complicaciones podrá, no sólo disminuir la mortalidad hospitalaria, sino también mejorar la supervivencia a largo plazo. De hecho, es necesario des-

TABLA II. RESUMEN EVOLUTIVO DE LA SERIE

| Paciente | Edad | Sexo | Seguimiento (d) | Muerte | Causa de muerte |
|----------|------|------|-----------------|--------|----------------------------|
| 1 | 35 | V | 2.970 | No | |
| 2 | 31 | M | 1.697 | Sí | Bronquiolitis obliterante |
| 3 | 16 | M | 1 | Sí | Hemorragia postoperatoria |
| 4 | 39 | V | 45 | Sí | Shock séptico |
| 5 | 16 | V | 5 | Sí | Shock séptico |
| 6 | 55 | V | 9 | Sí | Shock séptico |
| 7 | 20 | M | 2.195 | No | |
| 8 | 36 | M | 1.913 | No | |
| 9 | 34 | V | 22 | Sí | Fallo multiorgánico |
| 10 | 26 | V | 13 | Sí | Fallo multiorgánico |
| 11 | 36 | V | 1 | Sí | Fallo primario del injerto |
| 12 | 23 | M | 1 | Sí | Hemorragia postoperatoria |
| 13 | 53 | V | 887 | Sí | Linfoma no Hodgkin |
| 14 | 55 | V | 6 | Sí | Fallo multiorgánico |
| 15 | 23 | M | 669 | No | |
| 16 | 38 | V | 616 | No | |
| 17 | 26 | M | 121 | Sí | Hemorragia postoperatoria |
| 18 | 26 | V | 199 | No | |
| 19 | 38 | V | 6 | No | |

tacar que, a pesar de que nuestra mortalidad hospitalaria sea alta, la supervivencia a medio plazo de los pacientes que superan la fase hospitalaria es buena, y la curva de supervivencia se aproxima más a la del registro internacional³. Este hecho ha sido reflejado también en otras series^{8,9} y en el mencionado registro, y representa a nuestro modo de ver el apoyo más consistente a que el esfuerzo del TXCP merece la pena en los pacientes que llegan a una posible indicación en nuestros días, una afirmación con la que muchos grupos, como el grupo del Hospital Universitario La Fe, coinciden⁵⁻¹⁰. Este otro grupo comunica unos resultados similares a los nuestros en su programa, con una mortalidad hospitalaria del 50% y una supervivencia a 10 años de alrededor del 30%. Su experiencia es paralela a la nuestra en cuanto a las causas de esa mortalidad con las complicaciones hemorrágicas y el fallo multiorgánico como causas preponderantes, así como a la muy baja incidencia de rechazo de los injertos⁸.

Por otra parte, muchos grupos también coinciden en que el TXCP es una técnica con una notoria curva de aprendizaje⁵⁻¹⁰, y de hecho algún grupo con una experiencia más larga ha demostrado una mejoría importante de la morbilidad cuando se comparan dos periodos distintos de tiempo⁹. Entendemos que este hecho, unido al progreso científico y técnico de la medicina, pueda hacer que los resultados de nuestra serie mejoren conforme avancen los años del programa. Creemos que el tratamiento agresivo de las complicaciones infecciosas, inherentes al trasplante pulmonar, y que en nuestra serie han supuesto el 30% de la mortalidad hospitalaria, desempeñará indudablemente también un papel importante.

No hemos intentado establecer diferencias estadísticas en cuanto a beneficios del TXCP según indicación debido a que nuestra experiencia es relativamente corta, pero hemos observado una tendencia a que los pacientes afectados del síndrome tóxico tengan una buena supervivencia a medio plazo (seguimientos de 2.970, 887 y 616 días, siguiendo dos pacientes vivos en la actualidad). No podemos explicar claramente el motivo de esta tendencia pero es posible que conforme avance el seguimiento podamos determinar si ésta es o no una observación relevante.

A pesar de ser una serie limitada hemos encontrado escasos episodios de rechazo durante el seguimiento, hecho también contrastado por otros grupos^{8,9}. Sólo una paciente falleció a causa de bronquiolitis obliterante del injerto pulmonar a los 4 años y 8 meses del TXCP, y sólo hubo un episodio de rechazo agudo del injerto cardíaco relacionado con el abandono voluntario de la medicación. Aunque todavía no está completamente demostrado ni explicado biológicamente, parece existir un efecto pro-

tector contra el rechazo cuando se produce un trasplante multiorgánico frente a un trasplante de un órgano aislado^{11,12}, lo cual podría justificar en parte nuestra observación.

Desde el punto de vista técnico, la elevada incidencia de hemorragia postoperatoria y la gravedad de sus consecuencias condicionaron el abandono de la esternotomía media con disección de mediastino posterior y anastomosis traqueotraqueal, y el paso subsiguiente al abordaje mediante toracotomía anterolateral bilateral y esternotomía media transversal (*clamshell*) y anastomosis bibronquial de la vía aérea, lo cual ha supuesto una evidente comodidad técnica en nuestra experiencia. Esto ha permitido un mejor control de la hemostasia intraoperatoria al mejorar el control visual del campo quirúrgico. Aunque no hemos podido demostrar estadísticamente esta diferencia, este cambio también ha sido realizado por la misma razón en otros grupos con mayor experiencia⁹.

CONCLUSIONES

El TXCP está ligado indudablemente a una curva de aprendizaje del centro en el que se realiza, lo que se desprende de nuestros datos y de los registros de otros grupos. Los resultados van mejorando conforme pasan los años en los programas y se van produciendo avances diagnósticos y terapéuticos, farmacológicos y técnicos.

En nuestra experiencia, el TXCP es un tratamiento efectivo para enfermedades cardíacas o pulmonares sin otra opción terapéutica. Es necesario destacar que hay que admitir una elevada mortalidad intrahospitalaria, debido a lo agresivo de la técnica y a la mencionada curva de aprendizaje. Es en esta fase donde, a nuestro modo de ver, deben centrarse los esfuerzos destinados a mejorar los resultados del TXCP, principalmente en el control de la hemostasia perioperatoria y en el manejo de las infecciones en el postoperatorio inmediato. Un mejor control de estos aspectos, por otra parte limitado por el escaso número de procedimientos, mejoraría sin duda los resultados a corto y medio plazo.

En los pacientes que superan la fase hospitalaria se ha demostrado una supervivencia prolongada con una notable mejoría en la situación clínica. Este importante hecho, unido a que el TXCP es a menudo la única posibilidad terapéutica para estos pacientes, justifica claramente en nuestra opinión la realización de esta técnica en la actualidad. En los próximos años podremos ver si el efecto negativo en la morbilidad que ha supuesto la curva de aprendizaje se ve compensado por la adquisición de mayor experiencia de los grupos que realizamos TXCP. Por otra parte, está todavía en controversia qué grupo de pacientes y con qué indicación se

benefician más del TXCP, lo cual permitiría seleccionar mejor las indicaciones y mejorar con ello los resultados. Aun así, tras analizar nuestra experiencia y la de otros grupos, opinamos que este tratamiento, realizado en un centro con experiencia y con un estricto y exhaustivo manejo perioperatorio, puede resultar una buena opción terapéutica para un seleccionado grupo de pacientes que a día de hoy, y a corto plazo, no tienen otra opción que les permita una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida. Creemos que merece la pena seguir intentándolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint Statement of the American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:335-9.
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-64.
3. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of The International Society for Heart and Lung Transplantation: 22nd Official Adult Heart Transplant Report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:945-82.
4. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, et al. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:518-24.
5. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1887-91.
6. Franke UFW, Wahlers T, Wittwer T, et al. Heart-lung transplantation is the method of choice in the treatment of patients with end-stage pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2002;34:2181-2.
7. Ganesh JS, Rogers CA, Bonser RS, et al. Outcome of heart-lung transplantation and bilateral sequential lung transplantation for cystic fibrosis: a UK national study. *Eur Respir J* 2005;25:964-9.
8. Morales P, Almenar L, Torres JJ, et al. Cardiopulmonary transplantation: experience of a lung transplant group. *Transplant Proc* 2003;35:1954-6.
9. Reichart B, Gulbins H, Meiser BM, et al. Improved results after heart-lung transplantation: a 17-year experience. *Transplantation* 2003;75:127-32.
10. Vricella L, Karamichalis J, Ahmad S, et al. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-state cystic fibrosis: the Stanford experience. *Ann Thorac Surg* 2002;74:13-8.
11. Sharples L, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systemic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:271-81.
12. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1828-33.